

München, 1960.

Untersuchungen zur Acetylierung von Sulfonamiden beim Menschen

von

PARVIZ KHADJAVI-NOURI

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Untersuchungen zur Acetylierung von Sulfonamiden
beim Menschen

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Parviz Khadjavi-Nouri
aus
Teheran /Iran

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 5. April 1960

Inhaltsverzeichnis

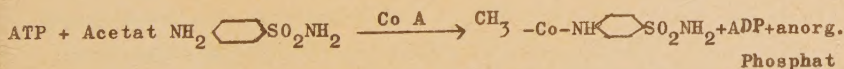
Problematik	4
Eigene Versuche	6
Versuchssubstanz	6
Versuchsbedingungen	6
Methodik	6
Versuchsreihen	7
Tabellen	9
Diskussion	14
Zusammenfassung	16
Literaturverzeichnis	17



Problematik

Die Sulfonamide, die im menschlichen Körper in einem bestimmten Anteil der Gesamtmenge acetyliert werden, bieten eine geeignete experimentelle Möglichkeit, die Acetylierungsvorgänge beim Menschen in vivo zu studieren. Die Bedeutung der Acetylierung liegt in erster Linie in der Entgiftung toxisch wirkender Substanzen. Dieses hat naturgemäß nicht nur für die in den vorgelegten Versuchen verwendeten Sulfonamide Gültigkeit, sondern stellt eine Modellreaktion für einen Grundvorgang dar, der eine zentrale Bedeutung im Stoffwechsel besitzt. Dieses gilt neben körperfremden Substanzen z.B. auch für die Acetylierung von Aminosäuren und Aminen im intermediären Stoffwechsel (Chaveau und Hung¹, Katz, Lieberman und Barker²). Stern und Mitarbeiter^{3, 4, 5}, Lynen und Ochoa⁶, Seubert und Lynen⁷ sowie Stadtmann⁸, ferner Kornberg^{9, 10} und Mitarbeiter weisen auf die Bedeutung der Reaktion im Fettstoffwechsel hin.

Bisherige Untersuchungen über Acetylierungsvorgänge wurden nur in in-vitro-Versuchen durchgeführt. So haben Klein und Harris¹¹ sowie Stewart und Mitarbeiter¹² zeigen können, daß eine Acetylierung in der intakten Leberzelle erfolgt. Lipmann¹³ wies speziell nach, daß Extrakte aus Taubenleber Sulfanylamid acetylieren. Auch die der Acetylierung des Sulfanylamids zu Grunde liegenden Reaktionen wurden bereits weitgehend aufgeklärt. Sie erfolgen nach Kaplan und Lipmann¹⁴ in folgendem Ablauf:



Für das Zustandekommen der Reaktion ist ATP und ausreichend Acetat erforderlich. Coenzym A (Co A) ist Voraussetzung für eine Acetylierung des Sulfonamids.

Der Mechanismus der Acetylierung im einzelnen verläuft nach

Lipmann¹⁵ in 3 Stufen:

1) Bildung von Acetylgruppen aus Pyruvat (Chantrenne und Lipmann¹⁶), Acetoacetat (Soodak und Lipmann¹⁷) und Acetylphosphat (Stadtmann, Novelli und Lipmann¹⁸). Dabei spielt das Brenztraubensäureoxydasesystem als wichtigster Acetyldonator eine Rolle. Das Pyruvat entstammt der Verbrennung der Kohlenhydrate, wobei nach Helmreich und Mitarbeiter¹⁹ sich die einzelnen Zucker in ihrer Fähigkeit zur Brenztraubensäurebildung unterscheiden, und Fruktose rascher und in größerem Umfang Acetat bildet als die übrigen Hexosen.

2) Synthese des Coenzym A durch Übertragung des Acetylrestes durch Transferasen auf das Coenzym A (Stern und Mitarbeiter²⁰). Bei dieser Biosynthese des Coenzym A, die von Huenneken u. a.²¹⁻²⁸ aufgeklärt wurde, spielt die Pantothersäure eine große Rolle, die nach Klein und Lipmann²⁹ vollständig in das Coenzym A eingebaut wird.

3) Acetylierung der Acceptorsystems (in unserem Falle des Sulfonamids) durch Acetokinasen.

Bei Anwendung eines geeigneten Sulfonamids läßt sich durch Bestimmung des acetylierten Anteils am mit dem Harn ausgeschiedenen Gesamtsulfonamid der Acetylierungsgrad bestimmen. Hierdurch war die Möglichkeit gegeben, die Beeinflussung der Gesamtreaktion der Acetylierung durch Kohlenhydrate und Pantothersäure zu studieren, die wir aus der vorliegenden Literatur als wichtige, die Reaktion beeinflussende Faktoren erkannt haben. Außerdem sollte untersucht werden, ob bei bestimmten Krankheitszuständen der Acetylierungsvorgang durch Beeinflussung eines an der Gesamtreaktion teilnehmenden Substrates gestört ist. Nach Versuchen von Helmreich und Mitarbeiter¹⁹, die bei Ratten eine Steigerung der Acetylierung der Leber nach Fruktose- und Glukosegaben feststellten, war eine steigernde Beeinflussung der Acetylierung durch Zucker auch beim Menschen nach Applikation von Sulfonamid zu erwarten. Da der Coenzym A-Gehalt der Gewebe, wie erwähnt, durch das Angebot von Pantothersäure stark beeinflußt wird und bei Überwiegen Coenzym A synthetisierender oder Coenzym A abbauender Prozesse steigt oder

fällt, erschien eine Steigerung der Acetylierung der Sulfonamide durch Pantothen säurezugabe ebenfalls möglich. Da die Acetylierung nach den genannten bisherigen Versuchen in der Leber erfolgen soll, war zu prüfen, ob bei Lebererkrankungen der Acetylierungsgrad der Sulfonamide erniedrigt ist. Über das Verhalten der Sulfonamidacetylierung bei anderen Krankheitszuständen ließen sich vorerst keine Voraussagen machen.

Eigene Versuche

Versuchssubstanz

Das Sulfonamid Gantrisin erschien uns wegen der intravenösen Applikationsmöglichkeit, sowie seiner Verträglichkeit und seiner Stabilität bei Säurehydrolyse als Versuchssubstanz am geeignetsten. Außerdem ist seine Acetylierungsquote relativ niedrig, so daß ein Anstieg der Werte gut zu beobachten ist.

Versuchsbedingungen

Es wurde den Versuchspersonen nach Entleerung der Blase und oraler Verabreichung von 200 ccm Wasser 4 g Gantrisin i.v. innerhalb 3 Minuten injiziert. Der Urin der folgenden 2 bzw. 4 Stunden wurde gesammelt und nach unten beschriebener Methodik auf seinen Gehalt an gesamtem und freiem Sulfonamid untersucht. Das acetylierte Sulfonamid errechnet sich aus der Differenz zwischen gesamtem und freiem Sulfonamid. Es wurde in Prozenten des Gesamtsulfonamids ausgedrückt. In Vorversuchen stellten wir fest, daß die im Harn erscheinende Gesamtsulfonamidmenge mit der Größe der Flüssigkeitsausscheidung zunimmt, daß der prozentuale Anteil des acetylierten Sulfonamids jedoch konstant bleibt.

Methodik

Freies und gesamtes Sulfonamid wurden nach der Methode von Bratton und Marshall³⁰ bestimmt. 1 ccm des gesammelten und bezüglich seiner Gesamtmenge gemessenen 2 bzw. 4 Stunden-Urins wird mit 4 ccm 30%iger Trichloressigsäure versetzt. Mit dieser Ausgangsmischung erfolgt die Bestimmung des freien und des gesamten Gantrisins in getrennten Arbeitsgängen.

a) Freies Sulfonamid

1 ccm der Ausgangsmischung wird mit 4 ccm Aqua bidest. und 1 ccm

5n HCl in einem Erlenmeyerkölbchen unter leichtem Schütteln versetzt. Dann gibt man 2,5 ccm 0,1%ige wässrige Natriumnitritlösung unter kräftigem Schütteln zu und läßt 2-3 Minuten stehen (Diazotierung). Dann fügt man 2,5 ccm 0,5%ige wässrige Ammoniumsulfatlösung hinzu und schüttelt kräftig, bis die entstehenden Gasbläschen verschwinden (Bindung des überschüssigen Natriumnitrits). Nach 2-3 Minuten erfolgt die Zugabe von 2,5 ccm 0,1%iger N-Naphthyl-1-Äthylendiamin-HCl-Lösung (Farbreaktion). Die kolorimetrische Bestimmung wird nach 20 Minuten mit Filter 546 und Küvetten 10,01 am Eppendorf-Photometer vorgenommen. Zur Kontrolle wird ein Leerwert bestimmt, der statt 1 ccm Urin 1 ccm Aqua bidest. enthält.

b) Gesamtes Sulfonamid

1 ccm der Ausgangsmischung wird mit 9 ccm Aqua bidest. und 1 ccm 10n HCl versetzt. Anschließend erfolgt Hydrolyse durch Kochen im Wasserbad. Dabei wird die an das Gantrisin gebundene Acetylgruppe abgespalten, so daß die aromatische Aminogruppe für die Diazotierung frei wird. Zu diesem Zweck werden die Reagentgläser zugeschmolzen, damit während des Kochens die entstehenden Gase nicht entweichen. Nachdem die zugeschmolzenen Reagentgläser 1 Stunde im Wasserbad gekocht haben, werden sie heraus genommen und geöffnet. Nach Abkühlen werden aus jedem Reagentglas 5,5 ccm entnommen und in ein Erlenmeyerkölbchen gegeben. Anschließend werden 0,5 ccm Aqua bidest. zugesetzt. Die weitere Bestimmung erfolgt mit je 2,5 ccm 0,1%iger wässriger Natriumnitritlösung, 0,5% iger wässriger Ammoniumsulfatlösung und 0,1%iger N-Naphthyl-1-Äthylendiamin-HCl-Lösung wie bei der Bestimmung des freien Sulfonamids. Die Errechnung des Gantrisingehaltes aus den am Photometer erhaltenen Extinktionswerten erfolgt mittels vorher angefertigter Eichkurven.

Versuchsreihe 1

In dieser Versuchsreihe wurde nach oben beschriebener Methodik der Acetylierungsgrad des zugeführten Gantrisin bei 23 gesunden Versuchspersonen bestimmt. Es wurden 4 g Gantrisin innerhalb 3 Minuten i.v. injiziert. Die Versuchsergebnisse finden sich in Tabelle 1.

Versuchsreihe 2

In dieser Versuchsreihe sollte der Einfluß von Pantothenensäure auf

die Acetylierung des Gantrisin untersucht werden. Es wurden deshalb 4 Versuchspersonen (3 Gesunde, 1 mit Osteochondrose) nach einem vorangegangenen Vergleichsversuch nur mit Gantrisin, diesmal 4 ccm Bepanthen (1000 mg) 1/2 Stunde vor Gantrisin-Applikation i.v. verabfolgt. Beim Bepanthen handelt es sich um den der Pantothen-säure entsprechenden Alkohol Panthenol. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tabelle 2. dargestellt.

Versuchsreihe 3

Um die Beeinflussung der Acetylierung des Gantrisins durch Lavulose zu studieren, wurden 4 Versuchspersonen (3 Gesunde, 1 mit Herzinsuffizienz) nach einem Vorversuch nur mit Gantrisin-Gabe mehrere Tage, später 7 Tage lang, täglich 50 g Laevulose per os vor der Gantrisin-Applikation verabreicht. Laevoral stellt ein 60%iges Laevulose-Konzentrat dar. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Versuchsreihe 4

Da wir bei der Versuchsanordnung der Versuchsreihe 3 keinen deutlichen Effekt einer länger dauernden Laevulose-Applikation auf die Acetylierung beobachten konnten und bekanntlich deutliche Stoffwechselwirkungen der Laevulose nur durch rasche Energieanbildung erzielt werden, haben wir in dieser Versuchsreihe wiederum 4 Versuchspersonen (3 gesunde, 1 Osteochondrose) nach entsprechendem Vorversuch diesmal eine halbe Stunde vor, eine halbe Stunde nach und 1 1/2 Stunde nach Gantrisin-Applikation je 30 g Laevoral per os verabreicht. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind aus Tabelle 4 ersichtlich.

Versuchsreihe 5

In dieser Versuchsreihe wurden 20 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen auf ihre Acetylierungsfähigkeit des Gantrisins untersucht, um etwaige Einflüsse von organischen oder funktionellen Schädigungen erkennen zu können. Die Versuchsergebnisse finden sich in Tabelle 5.

Vp. Nr.	gesamtes Sulfonamid in mg	freies Sulfonamid in mg	acetyliertes Sulfonamid in mg	acetylierter Anteil in %
1	1275,5	1025,2	250,3	19,6
2	514,0	413,0	103,0	20,0
3	1441,8	1164,6	277,2	19,2
4	2427,0	1970,0	456,5	18,8
5	2176,0	1932,2	243,8	11,2
6	2303,0	1910,9	392,1	17,0
7	1551,0	1117,7	433,3	27,0
8	2419,5	1946,2	473,3	19,5
9	1040,0	784,0	256,0	24,6
10	1925,7	1475,7	450,0	23,3
11	1892,0	1347,0	345,0	18,7
12	1536,5	1231,7	304,8	19,8
13	780,0	640,2	139,8	17,9
14	1164,0	857,0	307,0	26,3
15	2470,0	2090,0	380,0	15,3
16	1232,0	920,5	311,5	25,2
17	1853,0	1411,7	441,3	23,8
18	1908,0	1517,0	390,5	20,4
19	1823,0	1423,5	399,5	21,9
20	335,5	261,2	74,3	22,1
21	2075,0	1513,0	562,0	27,0
22	2019,5	1536,0	483,5	23,9
23	1515,0	1179,2	375,8	22,1
				$\bar{x}$ 21,7

T a b e l l e 1
(Versuchsreihe 1)

Vp. Nr.	gesamtes Sulfonamid vor	freies Sulfonamid in mg	acetyliertes Bepant h e n	acetylierter Anteil in %	gesamtes Sulfonamid nach	freies Sulfonamid in mg	acetyliertes Bepant h e n	acetylierter Anteil in %
1	333,5	264,2	74,3	22,1	1394,5	1093,2	301,3	21,6
2	1224,0	960,5	263,5	21,5	1016,0	752,0	264,0	25,9
3	2470,0	2090,0	380,0	15,3	2028,0	1643,5	384,5	18,9
4	1515,0	1179,2	335,8	22,1	1416,0	1077,0	339,0	23,9
				$\bar{x}$ 20,3				$\bar{x}$ 22,6

T a b e l l e 2
(Versuchsreihe 2)

Vp. Nr.	Gesamtes Sulfonamid in mg v o r			acetyliertes Sulfonamid in mg L a e v o r a l			acetylierter Anteil in %			Gesamtes Sulfonamid in mg n a c h			acetyliertes Sulfonamid in mg L a e v o r a l			acetylierter Anteil in %		
1	2419,5	1946,2	473,3	19,5	1315,0	1034,5	280,5	21,3										
2	1255,0	927,2	327,8	26,1	1525,0	1186,0	339,0	22,2										
3	2470,0	2090,0	380,0	15,3	2028,0	1643,5	384,5	18,9										
4	233,5	261,2	74,3	22,1	856,5	598,7	257,8	30,1										
				$\bar{x}$ 20,8												$\bar{x}$ 22,7		

T a b e l l e 3
(Versuchsreihe 3)

Vp. Nr.	gesamtes Sulfonamid in mg v o r L a e v o r a l		acetylierter Anteil in %	gesamtes Sulfonamid in mg n a c h L a e v o r a l		acetylierter Anteil in %	
1	33,5	261,2	74,3	22,1	598,7	257,8	30,1
2	1224,0	960,5	263,5	21,5	532,0	249,5	31,9
3	2470,0	2090,0	380,0	15,3	1228,0	359,0	22,6
4	1515,0	1179,2	335,8	22,1	617,7	249,3	28,7
			$\bar{x}$ 20,3				$\bar{x}$ 28,3

T a b e l l e 4
(Versuchsreihe 4)

Pat. Nr.	Diagnose	gesamtes Sulfonamid in mg	freies Sulfonamid in mg	acetyliertes Sulfonamid in mg	acetylierter Anteil in %
1	Diabetes	952,5	681,0	271,5	28,5
2	Diabetes	1587,5	1237,4	350,1	22,0
3	Diabetes	2797,0	2139,5	657,5	23,5
4	Diabetes, Lebercirrh.	780,0	640,2	139,8	17,9
5	Lebercirrh. 1. Best.	1655,0	1438,2	216,8	13,1
	2. Best.	1536,5	1231,7	304,8	19,8
6	Cholecystopathie	1267,0	934,5	332,5	26,2
7	Ulcus ventr.	1970,0	1631,0	339,0	17,2
8	Pylorus-Ca	892,5	764,9	127,6	14,2
9	Dünndarmfistel	2162,0	1639,0	523,0	24,1
10	Nahrungskarenz postop.	1110,0	1019,2	90,8	8,2
11	Myodeg. cordis	1059,0	803,2	255,8	24,1
12	Herzinsuffizienz	1255,0	927,2	327,8	26,1
13	Hyperthyreose	1662,5	1235,7	426,8	25,6
14	Hyperthyreose	1888,0	164,0	274,0	14,5
15	Hyperthyreose	2349,0	1927,0	426,0	18,1
16	Perniciosa	2326,0	1815,7	508,3	21,8
17	Silikose	1708,0	1299,5	408,5	23,9
18	Thrombophlebitis	1098,5	760,7	337,8	30,7
19	periph. Durchbl. stör.	1638,1	1433,3	204,8	12,5
20	Osteochondrose	1600,0	1273,7	326,3	20,3
					$\bar{x}$ 20,6

T a b e l l e 5
(Versuchsreihe 5)

D i s k u s s i o n

Die Ergebnisse der Versuchsreihe 1 zeigten bei gesunden Versuchspersonen einen acetylierten Anteil des mit dem Urin ausgeschiedenen Sulfonamids von 11,2% bis 27,5% (im Mittel 21,7%). Dieser Mittelwert zeigt die für die Versuchsreihe 2 herangezogenen Versuchspersonen mit 20,3% ebenfalls in der gleichen Größenordnung. Nach Bepanthengabe wird der Acetylierungswert auf 22,6% nur unwesentlich gesteigert. Diese Differenz dürfte im Bereich der Streubreite liegen, womit eine signifikante Steigung der Acetylierung durch Bepanthen-Gaben nicht nachgewiesen werden konnte. Es ist demnach anzunehmen, daß zumindest bei Stoffwechsel-Gesunden in den Geweben ausreichend Pantothersäure, die in Form von Co-Enzym A gespeichert wird, zur Acetylierung des Sulfonamids vorhanden ist.

Wie Versuchsreihe 3 zeigt, ist auch ein Einfluß länger dauernder Laevulose-Gaben auf die Acetylierung nicht nachzuweisen. Eine Steigerung des acetylierten Sulfonamid-Anteils von 20,8% auf 22,7% dürfte mit Sicherheit im Bereich der Fehlerbreite liegen. Dagegen ist eine Steigerung des Acetylierungswertes bei kurz dauernder Laevulose-Verabreichung (Versuchsreihe 4) deutlich. Dieses wird besonders augenscheinlich, wenn man nicht nur die Steigerung des Mittelwertes sondern auch die Differenz bei den einzelnen Versuchspersonen betrachtet. Es wurde bereits erwähnt, daß die Stoffwechselwirkungen der Laevulose nur durch rasche Energieanbildung infolge der schnellen Assimilation dieses Zuckers deutlich werden. Der Acetylierungsgrad wurde in dieser Versuchsreihe durch Laevulosegabe unmittelbar vor und nach Gantrisin-Applikation von 20,3 auf 28,3% gesteigert. Aus diesen Befunden kann vermutet werden, daß der Reaktionsablauf der Acetylierung unter physiologischen Bedingungen durch Acetyl-Donatoren beeinflusst wird, und daß das Ausmaß der Acetylierung im gesunden Organismus durch das Substratangebot bestimmt wird. Die Versuche mit Patienten mit verschiedener Diagnose lassen wegen der geringen Zahl der auf die einzelnen Krankheitsbilder fallenden Versuchspersonen keine sicheren Schlüsse zu. Die Acetylierungswerte bewegen sich zwischen 8,2 und 30,7%. Dabei ist auffallend, daß der Minimalwert von 8,2% bei einem Pa-

tienten gemessen wurde, der postoperativ nach Pylorus-Stenose eine länger dauernde Nahrungskarenz hinter sich hatte. Auch Patienten mit Ulcus ventriculi und Pylorus-Ca. zeigten mit 17,2% bzw. 14,5% auffallend niedrige Werte. Es ist zu diskutieren, ob unter solchen pathologischen Stoffwechselverhältnissen eine Verarmung der Gewebe an Pantothensäure und damit auch an Co-Enzym A eintritt. Von 2 Patienten mit Lebercirrhose zeigte nur einer einen auffallenden Acetylierungswert von 13,1%. Bei einer Kontrolle wurde jedoch ein Wert von 19,8% beim gleichen Patienten gemessen, wodurch schon Streubreite und der Aussagewert der Ergebnisse beleuchtet wird. Der zweite an Lebercirrhose leidende Patient wies zwar auch einen relativ niedrigen aber sicher nicht signifikanten Wert von 17,9% auf.

Wenn nach Klein und Harries³¹, Stewart und Mitarbeiters³² sowie Taylor und Agren³³ die Acetylierung zum größten Teil in der Leber erfolgen soll, so würde es überraschen, wenn bei Lebercirrhose keine eklatanten Acetylierungswerte gefunden werden. Immerhin zeigen die zwei von uns untersuchten Lebercirrhotiker Werte, die im unteren Bereich unserer Streubreite liegen. Van Winkler und Cutting³⁴, Goth³⁵ sowie Rieser und Mitarbeiter³⁶ diskutieren jedoch auch eine extrahepatische Acetylierung unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Im Gegensatz zu Huber³⁷, der eine Herabsetzung der Acetylierung bei präcomatösen und comatösen Diabetikern fand, haben wir bei unseren Diabetikern bei relativ großer Streubreite keine Erniedrigung finden können. Bei einem Fall, der den niedrigsten Wert aufwies (17,9%), lag gleichzeitig eine Lebercirrhose vor. Allerdings waren unsere Fälle von Diabetes nicht dekompensiert, so daß ein Vergleich mit den Ergebnissen von Huber³⁷ ohnehin nicht möglich ist. Die übrigen Krankheitsfälle weisen keine Besonderheiten auf. Der höchste Acetylierungsgrad von 30,7% bei einem Patienten mit Thrombophlebitis ist vorläufig nicht erklärbar. Ebensowenig können niedrige Werte von 12,5% bei einer Durchblutungsstörung und 14,5% bei einer Hyperthyreose erklärt werden. Andere Fälle von Hyperthyreose zeigten keine wesentlich von der Norm abweichenden Werte (18,1% bzw. 25,6%).

Zusammenfassung

Durch Bestimmungen des acetylierten Anteils des mit dem Urin ausgeschiedenen Gantrisins nach i.v. Applikation wurde die Acetylierungsfähigkeit bei Normalpersonen, bei verschiedenen Krankheitszuständen und nach Einwirkung von Pantothensäure und Laevulose untersucht. Eine deutliche Steigerung der Acetylierung wurde nur nach Laevulosegaben festgestellt. Die Bedeutung der Pantothensäure und der Laevulose für die Acetylierungsvorgänge werden diskutiert.

Literaturverzeichnis

- 1) Chaveau, I. et Hung, L.: C.R. Acad. Sci. Paris 235, 1248 (1952)
- 2) Katz, J., Liebermann, I. and Barker, A.G.: J. Biol. Chem. 200, 417 (1953)
- 3) Stern, J.R., Coon, M.J. and Del Campillo, A.: J. Amer. Chem. Soc. 75, 1517 (1953)
- 4) Stern, J.R. and Delcampillo, A.: J. Amer. Chem. Soc. 75, 2277 (1953)
- 5) Stern, J.R. und Mitarb.: Fed. Proc. 13, 304 (1954)
- 6) Lynen, F. and Ochoa, S.: Biochim. biophys. Acta 12, 299 (1953)
- 7) Seubert, W. and Lynen, F.: J. Amer. chem. Soc. 75, 2787 (1953)
- 8) Stadtmann, E.R.: Fed. Proc. 12, 692 (1953)
- 9) Kornberg, A. and Pricer, M.E.: J. biol. Chem. 204, 329 (1953)
- 10) Kornberg, A. and Pricer, W.W.: J. biol. Chem. 204, 345 (1953)
- 11) Klein, J.R. and Harris, J.S.: J. biol. chem. 124, 613 (1938)
- 12) Stewart, G.M., Rourke, J.D. and Allen, J.G.: Surgery 5, 232 (1939)
- 13) Lipmann, F.: J. biol. Chem. 160, 173 (1945)
- 14) Kaplan, N.O. and Lipmann, F.: J. biol. Chem. 174, 37 (1948)
- 15) Chou, T.C. and Lipmann, F.: J. biol. Chem. 187, 757 (1950)
- 16) Chantrenne, H. and Lipmann, F.: J. biol. Chem. 187, 757 (1950)
- 17) Soodak, M. and Lipmann, F.: Fed. Proc. 7, 190 (1948)
- 18) Stadtman, E.R., Novelli, G.D. and Lipmann, F.: J. biol. Chem. 191, 365 (1951)
- 19) Helmreich, E., Goldschmidt, S., Lamprecht, W. u. Ritzl, F.:
Hoppé Seylers Z. Physiol. Chem. 292, 184 (1953)
- 20) Stern, J.R., Coon, M.J., Del Campillo, A. and Schneider, M.C.:
J. biol. Chem. 221, 15 (1956)
- 21) Huennekens, F.M.: Currents of biochem. Res. 1956, New York
Intersc. Publ. 1956
- 22) Novelli, G.D.: Fed. Proc. 12, 675 (1953)
- 23) Novelli, G.D.: Phys. Rev. 33, 525 (1953)
- 24) Baddiley, I. and Thain, E.M.: J. chem. soc. 1952, 3783; 1953, 800
- 25) Baddiley, I. and Thain, E.M.: J. chem. soc. 1951, 2253; 3421; 3425.
- 26) Novelli, G.D. and Hoagland, M.H.: Abstracts Amer. chem. Soc. 123
and Meeting 26c, Los Angeles Californ März 1953
- 27) Hoagland, M.H. and Novelli, G.D.: J. biol. Chem. 207, 767 (1954)
- 28) Levington, L. and Novelli, G.D.: J. biol. Chem. 207, 761 (1954)
- 29) Klein, H.P. and Lipmann, F.: J. biol. Chem. 203, 95 (1953)

- 30) Bratton, A.C. and Marshall, E.K.: J. biol. Chem. 128, 537 (1939)
- 31) Klein, I.R. and Harris, J.S.: J. biol. Chem. 124, 1613 (1938)
- 32) Stewart, J.D., Rourke, G.M. and Allen, J.G.: Surgery 5, 232 (1939)
- 33) Taylor and Agrem: Acta Phys. Scand. 1, 79 (1940)
- 34) Winkle, van and Cutting: J. Pharm. (London) 69, 40 (1940)
- 35) Goth: J. Pharm. (London) 69, 40 (1940)
- 36) Riser, Paget et Valdiguil : Bull. Soc. chim. biol. (Paris) 23, 1500 (1941)
- 37) Huber, O.: Diss. München 1954

Ich danke Herrn Professor Dr. W. Seitz für die Übernahme des Referates.
Frau Dr. Woller und Herrn Dr. Mathies danke ich für die Unterstützung
bei der Auswertung der Ergebnisse und der Abfassung der Arbeit.

Ich wurde am 28.2.1932 in Teheran /Iran als viertes Kind des Regierungsarztes Dr. med. Emadedin Khadjavi und seiner Ehefrau Motaram, geb. Schahrechi-Mafi geboren.

Durch den Beruf meines Vaters verbrachte ich meine Kinder- und Volksschulzeit in verschiedenen Orten meines Heimatlandes. Mit 13 Jahren beendete ich meine Volksschulausbildung. Dann besuchte ich das ehemalige Amerikanische Gymnasium in Teheran. 1950 legte ich am Alborz-Gymnasium die Reifeprüfung mit Erfolg ab. Da ich den Wunsch hatte, Medizin zu studieren, besuchte ich von 1950 bis 1951 die Naturwissenschaftliche Abteilung des Alborz-Gymnasiums, wo ich die Abschlußprüfung mit Erfolg beendete. Dadurch erwarb ich mir die Berechtigung zum Medizinstudium. Ich beabsichtigte, in Deutschland Medizin zu studieren und besuchte in Heidelberg die Dolmetscherschule im Wintersemester 1951/52, um meine deutschen Sprachkenntnisse zu erweitern. Ab Sommersemester 1952 immatrikulierte ich zwei Semester an der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg. Ab Sommersemester 1953 wechselte ich nach München, wo ich am 21.10.1954 die medizinische Vorprüfung mit Erfolg ablegte. Meine klinischen Semester belegte ich ebenfalls in München und bestand am 16.10.1958 das medizinische Staatsexamen. Seit 12. Mai 1959 bin ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Poliklinik der Universität München tätig.

